



TITLE:

悪性の経過をたどった類上皮型腎血管筋脂肪腫の1例

AUTHOR(S):

石川, 哲生; 伊藤, 文夫; 金光, 泉; 鈴木, 浩司; 中澤, 速和; 藤林, 真理子

CITATION:

石川, 哲生 ...[et al]. 悪性の経過をたどった類上皮型腎血管筋脂肪腫の1例. 泌尿器科紀要 2012, 58(1): 21-24

ISSUE DATE:

2012-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/153011>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-02-01に公開

悪性の経過をたどった類上皮型腎血管筋脂肪腫の1例

石川 哲生¹, 伊藤 文夫¹, 金光 泉¹
鈴木 浩司¹, 中澤 速和¹, 藤林真理子²

¹東京女子医科大学東医療センター泌尿器科

²東京女子医科大学東医療センター病院病理科

RENAL EPITHELIOID ANGIOMYOLIPOMA WITH MALIGNANT BEHAVIOR

Tetsuo ISHIKAWA¹, Fumio ITO¹, Izumi KANEMITSU¹,
Koji SUZUKI¹, Hayakazu NAKAZAWA¹ and Mariko FUJIBAYASHI²

¹The Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

²The Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

The patient was a 22-year-old woman with a history of tuberous sclerosis who complained of abdominal distention. Computed tomography showed bilateral renal masses with minimal fat tissue that were unlike classical angiomyolipoma (AML), as well as enlargement of the paraaortic lymph nodes, pleural effusion, and ascites, similar to other advanced malignant neoplasms such as renal cell carcinoma and renal sarcoma. We performed a left nephrectomy to relieve the symptoms. A pathological examination revealed that the tumor was composed of polygonal epithelioid cells positive for both α SMA and HMB-45, as well as spindle-shaped cells, while immunoreactivity proved the tumor to be an eAML, a subtype of AML with malignant potential. Although the patient was scheduled for postoperative adjuvant chemotherapy, her condition worsened and she died on postoperative day 24 before receiving chemotherapy. We discuss this case with reference to previous reports.

(Hinyokika Kiyo 58 : 21-24, 2012)

Key words : Renal tumor, Angiomyolipoma

緒 言

従来、腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma; AML) は、腎における良性腫瘍に位置づけられてきた。しかし、最近、悪性の経過をたどる AML として類上皮型腎血管筋脂肪腫 (epithelioid angiomyolipoma; eAML) の報告が散見されるようになった。今回、われわれは、遠隔転移こそ認めないものの、腎周囲病変やリンパ節病変を伴い、不幸な転帰を辿った悪性と考えられる eAML の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：22歳，女性

主訴：腹部膨満感

現病歴：乳幼児期より結節性硬化症 (TSC) で他院通院中であった。2009年中頃より腹部膨満感が出現。CT上、両側腎腫瘍、傍大動脈リンパ節腫大、胸腹水が認められたため腎悪性腫瘍を疑い、精査・加療目的で当院入院となった。

検査所見：術前腎機能は BUN/Cr 13.4/0.82 と保たれていた。胸水細胞診は class IIb であった。

その他異常値を示したものは以下の通りである。

LDH 476 IU/l, CRP 4.71 IU/l, IL2R 1,290 IU/ml
(正常600以下) 画像所見 (Fig. 1) : 両腎ともに腫瘍を



Fig. 1. Abdominal CT image. CT scan showing large solid masses with a small portion of fat attenuation in both kidneys. In the left kidney, the mass had notable paraaortic lymph node involvement and extended to the perinephric space. Contrast enhanced CT findings showed mixed attenuation of the tumors.

認め、内部に嚢胞や不均一に造影される充実成分を認めたが、脂肪組織は僅かであった。TSC を合併していることから AML を疑うも非定型的で、大動脈周囲リンパ節の腫大や、胸腹水の存在から、腎細胞癌や肉腫、悪性リンパ腫など悪性腫瘍との鑑別は困難であった。

入院後経過：胸腔ドレナージを施行し、全身状態の回復を待って、左腎摘除術を施行した。

手術所見：皮膚切開は腰部斜切開、手術時間は3時間33分、出血量3,955 ml（血性腹水含む）であった。

腎前面と高度に癒着した腹膜と腫大した傍大動脈リンパ節を左腎とともに en bloc で摘除した。

摘出標本所見：腎は $25.0 \times 17.5 \times 8.5$ cm と腫大し



Fig. 2. Gross appearance of cut surface of resected kidney. Multiple solid grey and tan colored tumors of various sizes occupied the majority of the kidney, with necrotic and hemorrhagic lesions. Features indicating perinephric fat infiltration were also noted.

ていた。腎断面では乳白色を呈する結節性の腫瘤が多発していた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：光顕上、病変部には、索状に分布する平滑筋細胞様の紡錘形細胞と、巣状に分布する好酸性の細胞質と明瞭な核小体を持つ上皮様細胞が認められ、一部には壊死像や核分裂像を伴った (Fig. 3)。同様の腫瘍細胞の浸潤は腎周囲組織ならびにリンパ節、腹膜にも認められた。このような腫瘍細胞は、 α SMA もしくは HMB45 陽性で、良性腫瘍では5%程度とされる増殖能の指標 MIB-1 index は45%と高値であった。

また、病変部に脂肪組織は認められなかった。以上より類上皮型腎血管筋脂肪腫と診断した。

術後経過：リンパ節転移、腹膜播種ならびに低アルブミン血症によると考えられる血性腹水のコントロールが困難となり、徐々に貧血の進行、腎機能の低下を認め、術後24日目に死亡した。なお、血性腹水の細胞診は class II であった。

考 察

AML は異常血管、平滑筋細胞、脂肪組織が混在する腫瘍性病変で、以前は過誤腫と考えられてきたが、近年、clonality が明らかにされ、真性腫瘍と位置づけられている¹⁾。さらに、類上皮細胞の比率が高く、悪性の経過を辿る可能性のある亜型が明らかとなり、一般の AML と区別して、eAML と呼ばれている²⁾。同様の類上皮細胞は clear cell ‘sugar’ tumor, lymphangio-myomatosis などにも共通してみられ、血管を中心に増生することから、perivascular epithelioid cell (PEC) と呼ばれ³⁾、さらに、PEC によって構成される腫瘍は

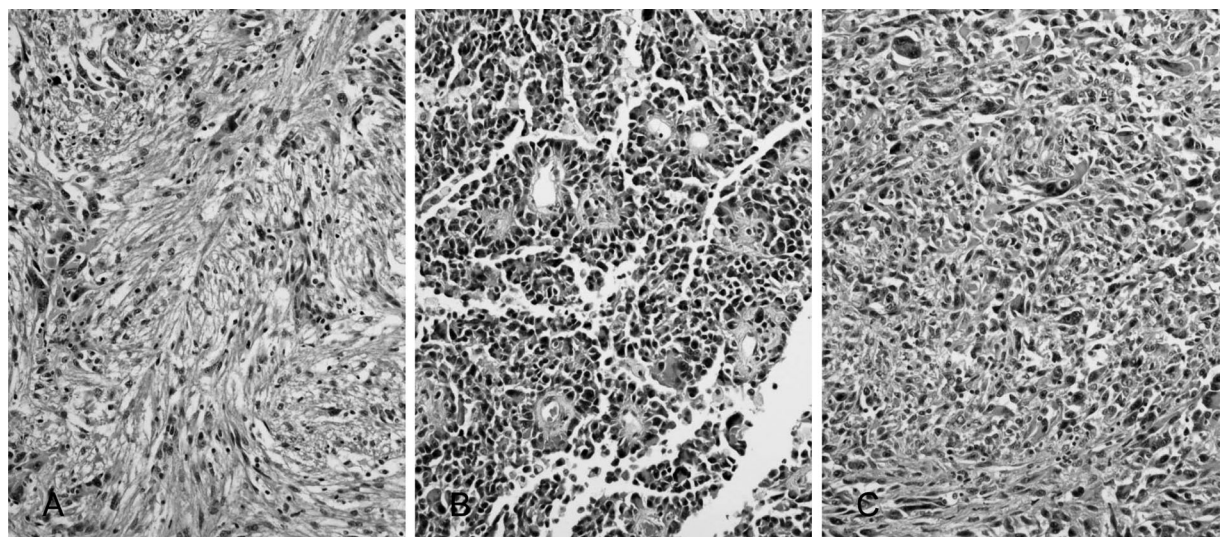


Fig. 3. Light microscopic findings of tumor specimen (H-E staining, $\times 200$). (A) The tumor was composed of spindle cells with clear to lightly eosinophilic cytoplasm, with normochromatic ovoid nuclei and small nucleoli arranged in diffuse sheets. (B) Epithelioid cells arranged in nests with granular eosinophilic cytoplasm and relatively homogeneous nuclei were seen around small vessels. (C) Occasionally, both types of tumors showed nuclear pleomorphism, prominent nucleoli, mitotic activity, and multinucleated giant cells.

PEComa と名付けられ, WHO 分類でも間葉系腫瘍に加えられた⁴⁾. PEC では, 同時に平滑筋細胞やメラノサイトへの分化が認められることから, α SMA などの平滑筋マーカーと HMB45 などのメラノーマ関連蛋白を発現する特徴があり, これが診断上の重要な鑑別点となっている⁴⁾.

Otoshi ら⁵⁾は, 本邦における過去に報告された16例を集計している. この16例に自験例を合わせた平均年齢は41.3 (22~64) 歳, 男女比は1:2, 結節性硬化症合併は5例 (29%) であった. 17例中8例に再発もしくは転移を認め, 部位は肝臓 (8例中5例) が最も多く, 次いで肺 (8例中3例) に多かった. また転移, 再発例の内7例が死亡の転帰を辿った.

eAML を巡っては, 今日, いくつかの問題点が残されている.

第1点は, eAML の定義であり, 現在のところ, 腫瘍全体に対する PEC の占める比率に一定の基準はない. Nese らは, PEC のみではほぼ構成される eAML 33例を対象に, 平均観察期間44.5カ月で, 49%に転移, 17%に再発, 33%に腫瘍死を認めたことを報告し, eAML が潜在的には悪性と捉えられていることを指摘している⁶⁾. 一方, Aydin らは, PEC の比率が10%以上の AML 33例を対象に, 平均観察期間3.4年の検討で, 18%で腎周囲もしくはリンパ節病変を示すものの, 1例も転移や再発がなかったことを報告し, eAML を良性腫瘍とした⁷⁾. 両者の見解の相違は, PEC の比率の違いに帰するところが大いと考えられる. 前者はさらに, PEC のみではほぼ構成される eAML を pure PEComa of kidney と呼び, 光顕像で, 類上皮細胞が巣状や腺管状など癌様を呈する「A」と, 類上皮から紡錘形細胞の瀰漫性増生からなる「B」に分類している⁶⁾. 彼らの分類法にのっとれば, 自験例も, PEC 比率約90%, 光顕像「B」と, より客観的に記載することが可能となる.

第2点は, 周囲組織や所属リンパ節病変の取り扱いである. AML は腎以外にも多中心的に発生することが知られ⁸⁾, 周囲病変や所属リンパ節病変は必ずしも浸潤や転移によるものではないとする見解がある. 確かに自験例には遠隔転移はなく, そのような解釈が可能である. しかし, 臨床経過は進行癌患者の経過に匹敵し, MIB-1 index が45%と高値であったことから, すでに悪性の表現型を獲得していたと考える.

第3点目は, 悪性 (局所再発や遠隔転移) を予測する診断基準が確立されていないことである. eAML では, 悪性腫瘍であることを示す病理所見と実際の臨床経過が必ずしも合致しないことが指摘されてきた⁹⁾. Folpe らは, 腫瘍径, 浸潤性, 核異型, 壊死, 細胞分裂などの所見に基づく malignant PEComa の診断基準を示しているが, 前述の AML 発生の多中心性を理由

に, AML を対象から除外している¹⁰⁾. 一方, Brimo らは, 核異型のある eAML 40例の検討から, 核異型を有する PEC の比率 (>70%), 細胞分裂像の頻度 (>2/10 hpf), 異型多核細胞, 壊死の存在からなる診断基準を示し, 内3項目以上を満たす場合, 悪性を強く示唆すると述べている¹¹⁾. ちなみに自験例は, Brimo らの示したすべての項目を満たしていた.

4点目は, 進行性に対する治療法が確立していないことである. Cantú de León らは, 治療の現状について challenging という表現を用い, 摘除が最も重要で, 化学療法や放射線治療には有効性は期待できないと述べている⁹⁾. 自験例では, 当初より手術に根治性は期待できず, その主目的は, 圧迫症状の解除で, 副次的には病理診断や cytoreduction にあった. 術後, doxorubicin による化学療法を予定していたが急速に全身状態が悪化したため行うことができなかった. 本来, かかる進行例には, 補助療法が不可欠であり, これまで, 転移巣に対しては, doxorubicin 投与の有効性が報告されているが¹²⁾, 症例数が少なく, 評価には至っていない. 最近, PEComa の分子機序が徐々に解明されつつある. AML を含む PEComa では, TSC 遺伝子の異常によって, その下流にある mTOR 活性が亢進し, 腫瘍増殖をもたらしている可能性が示されている¹³⁾. これを背景に, 悪性の PEComa に対する分子標的薬 mTOR-inhibitor の投与も試みられており, 今後の発展が期待される¹⁴⁾.

eAML は稀な疾患であるため, 今後も標準的な治療法の確立までには大きな困難が予想される. 現時点においては, 個々の症例ごとに病理所見, 治療法や予後などの詳細な情報を蓄積し, より多くの症例を対象に, 一定の基準のもとに, 解析できる環境の構築が重要と考える.

結 語

eAML の自験例を供覧するとともに, それを巡る問題点について, 若干の文献的考察を加え報告した.

文 献

- 1) Kattar MM, Grignon DJ, Eble JN, et al.: Chromosomal analysis of renal angiomyolipoma by comparative genomic hybridization: evidence for clonal origin. *Hum Pathol* **30**: 295-299, 1999
- 2) Pea M, Bonneti G, Martignoni G, et al.: Apparent renal cell carcinoma in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* **22**: 180-187, 1992
- 3) Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al.: PEC and sugar. *Am J Surg Pathol* **16**: 307-308, 1992
- 4) Folpe AL: Neoplasms with perivascular epithelioid cell

- differentiation (PEComas). In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press: 221-222, 2002
- 5) 大年太陽, 小林憲市, 真殿佳吾, ほか: 類上皮型腎血管筋脂肪腫の1例. 泌尿紀要 **57**: 381-383, 2011
- 6) Nese N, Martignoni G, Christopher D, et al.: Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol **35**: 161-176, 2011
- 7) Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al.: Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid history and tuberous sclerosis association. Am J Surg Pathol **33**: 289-297, 2009
- 8) Eble JN: Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol **15**: 21: 119-132, 1998
- 9) Cantú de León, Pérez-Montiel D, Bandera A, et al.: Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. Ann Diagn Pathol **14**: 173-177, 2010
- 10) Folpe AL and Kwiatkowski DJ: Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. Hum Pathol **41**: 1-15, 2010
- 11) Brimo F, Robinson B, Guo C, et al.: Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. Am J Surg Pathol **34**: 715-722, 2010
- 12) Cibas ES, Goss JA, Kulke MH, et al.: Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol **25**: 121-126, 2001
- 13) Heidi K, Folpe A, Takayama T, et al.: Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. Hum Pathol **38**: 1361-1371, 2007
- 14) Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al.: Clinical activity of mTOR inhibition with Sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenetic activation of mTORC1 in tumors. J Clin Oncol **28**: 835-840, 2010

(Received on July 15, 2011)
(Accepted on September 11, 2011)